

[WWW.RHODIUM.WS] [] [CHEMISTRY ARCHIV]

Suchen

EINE EFFIZIENTE SYNTHESE VON (S) - (+)-AMPHETAMIN  
AUS (1S, 2S) -2-AMINO-1-PHENYL-1,3-PROPANDIOL

TETRAHEDRON: ASYMMETRIE, 4 (7), 1619-1624 (1993)

ASCII durch Foxy2, HTML von Rhodium

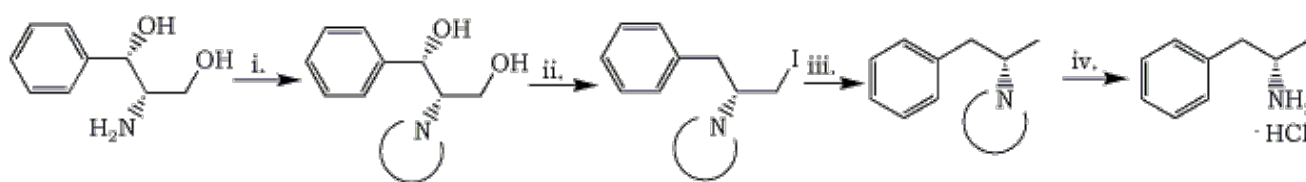
## ABSTRAKT

Optisch aktive (S) - (+)-Amphetamin-Hydrochlorid ( **5** · HCl) wurde aus (1S, 2S) -2-Amino-1-phenyl-1,3-Propandiol ( **1** ) über dessen 3-Iod Zwischenprodukt ( **3** ). Ein Phthaloylgruppe wurde zum Schutz der Amin-Funktion verwendet.

2-Amino-1-aryl-1,3-Propandiole sind wichtige Zwischenprodukte in der Synthese von Chloramphenicol-Typ Antibiotika. Nur die (1R, 2R) -Isomere sind biologisch aktiv, während die (1S, 2S) Enantiomere frei von solchen Aktivität sind. Im Gegensatz zu dem kürzlich berichtet enantioselektive Synthese von Chloramphenicol <sup>1</sup> beinhalten die technischen Synthesen der Aminodiole eine optische Auflösung von racemischen Zwischenstufe Versorgung beider Enantiomere mit gleicher chemischer und optischer Reinheit. Versuche zur Verwendung der unerwünschten Stereoisomeren in vielen Laboratorien aus, was zu einer Vielzahl von interessanten Anwendungen sowie chemischen Umwandlungen. Von einem praktischen Standpunkt aus gesehen, eine Umwandlung der inaktiven (1S, 2S) Enantiomere in die aktiven (1R, 2R) Wieder ist ein wichtiges Problem. Bisher hat es durch die Anwendung von zwei Strategien gelöst. Einer von ihnen beinhaltet eine Racemisierung <sup>2,3</sup>, was wiederum erfordert eine Auflösung, die andere beschäftigt sich mit einer stereoselektiven Umwandlung eines Enantiomers in das andere ohne Racemisierung <sup>4</sup>. Ein Beispiel für eine Inversion der Konfiguration an nur einem stereogenen Zentrum wurde auch beschrieben <sup>5</sup>. Als optisch aktive Amine, haben beide Enantiomere von 2-Amino-1-aryl-1,3-Propan als Trennmittel für die optische Auflösung von racemischen organischen Säuren verwendet <sup>6-8</sup>. Sie haben auch eine breite Anwendung als chirale Hilfsgruppe in der asymmetrischen Synthese, fand zB in Aminosäuren Strecker Synthese <sup>9,10</sup>, Michael Neben <sup>11,12</sup>, Reduktion <sup>13</sup>, C-Alkylierung <sup>14,15</sup> und in der berühmten Meyers 'Oxazolin Chemie <sup>16</sup>. Es gibt auch Berichte über asymmetrische Reaktionen durch diese Aminodiole als Chelatliganden oder Katalysatoren verwendet vermittelt <sup>17-19</sup>. Sie dienen als chirale Ausgangsmaterial in der Synthese von verschiedenen optisch aktiven Molekülen. Abgesehen von den oben erwähnten Oxazoline <sup>18,20,21</sup> andere Heterocyklen <sup>20-23</sup> sowie wichtige Aminoalkohole: (S, S) - Norpseudoephedrin <sup>24,25</sup> und (R) -Phenylalaninol <sup>26</sup> hergestellt wurden.

In diesem Beitrag berichten ein effizientes Verfahren zur Umwandlung von (S, S) -2-Amino-1-phenyl-1,3-Propandiol ( **1** ) in homochirale (S) - (+)-Amphetamin ( **5** ). Die Sequenz der synthetischen Transformationen in gezeigt **Schema 1**.

SCHEMA 1



i. Phthalsäureanhydrid ii. PPh<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Toluol iii. H<sub>2</sub> / Pd-C, Et<sub>3</sub>N, Ethylacetat iv. NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O, n-Butanol

Zur Realisierung der skizzierten Strategie, Auswahl eines geeigneten Aminschutzgruppe war unerlässlich. Wie

Sie von unserer Erfahrung gefolgt und wurde von anderen bewiesen <sup>24-28</sup>, erwies sich die Phthaloylgruppe überlegen zu sein, Acyl oder Alkoxycarbonyl diejenigen. Somit Behandlung von **1** mit frisch sublimiert Phthalsäureanhydrid bei 160 ° C unter Normaldruck ergab N-Phthaloyl deriv **2** (88%), die beharrlich mit 1/3 von einem Molekül Kristallwasser kristallisiert mit einem Schmelzpunkt von 180 bis 180,5 ° C und Anzeigen  $[\alpha]_D^{20} +40,6$ , während die entsprechenden Daten berichtet <sup>27</sup> für wasserfreie **2** waren 164-168 ° C,  $[\alpha]_D^{20} +41,1$  sind. Im nächsten Schritt wird die bstitution beider Hydroxylgruppen durch Wasserstoff über den entsprechenden Dijod Zwischenprodukt als geplant. Der bekannte Triphenylphosphin / Jod / Imidazol in siedendem Toluol System schien das Reagenz der Wahl für den direkten Ersatz von Hydroxyl durch Jod sein. Wenn die Reaktion in Abwesenheit von Imidazol laufen jedoch die Monojodid **3** wurde in 86% Ausbeute erhalten (Fp. 141-142 ° C) erhalten. Offenbar entsteht es durch eine diiodo Zwischenprodukt bei der die benzylichen Jod durch hydriodide als Nebenprodukt in diesem Prozess gebildet wird, reduziert wurde <sup>29</sup>. Die reduktive Dehalogenierung von Jodid **3** mit Wasserstoff unter Druck (1,5 Atmosphäre) in Gegenwart von 10% Pd / C und Triethylamin ergab N-phthaloylamphetamine (**4**) in 94% Ausbeute Schmp. 78-79 ° C. Die N-Phthaloyl-Schutzgruppe wurde dann durch Hydrazinolyse entfernt in siedendem *n*-Butanol. Als Ergebnis (S) - (+)-Amphetamin-Hydrochlorid (**5** · HCl) wurde in 61% Ausbeute erhalten (Fp. 156,5-158,5 ° C). Die physikalischen Daten so vorbereitet **5** · HCl identisch sind, innerhalb des experimentellen Fehlers, mit denen in der Literatur für eine Probe aus racemischem Amphetamin durch chemische Auflösung zubereitet mit D-Weinsäure (mp 156 ° C berichtet, Amphetamin-Hydrochlorid (**5** · HCl) erwies sich als schwierig zu handhaben, wenn wasserfrei. Es war gekennzeichnet durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren.

Diese kurze und effiziente Synthese von (S) - (+)-Amphetamin (**5**) aus (1S, 2S)-2-Amino-1-phenyl-1,3-Propandiol (**1**) in 44% Gesamtausbeute zeigt eine weitere Möglichkeit der die Nutzung der Abfälle Isomere bei der Herstellung von Chloramphenicol-Antibiotika gebildet wird.

## EXPERIMENTELLE

### Allgemeine

Schmelzpunkte: bestimmt an einer Koffler Block. IR-Spektren: Pekrin-Elmer 180 in KBr Pellets. <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Varian Gemini 300, TMS als interner Standard. Massenspektren, chemische Ionisation: Finnigan 10150. Spezifische Drehung: Perkin Elmer Polarimeter 2438. Macherey-Nagel Kieselgel 60 (200-300 mesh) wurde für die Säulenchromatographie und Merck DC-Alufolien Kieselgel 60 F254 für die DC verwendet. (1S, 2S)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol aus erworbener Fluka AG.

### (1S, 2S)-1-Phenyl-2-Phthalimido-1,3-propandiol (**2**)

(1S, 2S)-2-Amino-1-phenyl-1,3-Propandiol (**1**) (3,34 g, 20 mmol) und Phthalsäureanhydrid (2,96 g, 20 mmol) wurden bei 160 ° C aufgeschmolzen und gerührt wenige Minuten, bis die Mischung verwandelte sich in einen Feststoff. Nach dem Abkühlen wurde in heißem Methanol gelöst und zur Kristallisation. Die Kristalle wurden auf 5,22 g (88%) zu ergeben **2**, mp 180 bis 180,5 ° C (Lit. <sup>27</sup> 164-168 ° C)

### (R) -3-Iod-1-phenyl-2-phthalimidopropene (**3**)

Zu einer unter Rückfluss siedenden Lösung von Verbindung **2** (1,48 g, 5 mmol) und Triphenylphosphin (3,41 g, 13 mmol) in Toluol (25 ml), Iod (3,30 g, 13 mmol) portionsweise zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß für 1 h erhitzt, dann wasserfreiem Ethanol (0,5 ml) wurde in zwei Portionen zu ca. aufgenommen. 1/2 h Intervallen. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dekantiert und der Rückstand wurde mit Toluol (2x20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Na gewaschen 2 S 2 O 3 -Sol., dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der ölige Rückstand, gelöst in Methanol, abgeschieden kristalline **3** in 86% Ausbeute, Fp. 141-142 ° C.

### (S) -N-Phthaloylamphetamine (**4**)

Eine Lösung von Verbindung **3** (1,13 g, 2,97 mmol) in Ethylacetat (45 ml) in Gegenwart von Triethylamin (1,88 ml) und 10% Pd / C-Katalysator (226 mg) wurde unter einem Druck von 1,5 Atmosphäre Wasserstoff hydriert 20 h. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wurde mit 5% iger Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft, um 0,72 g (94%) des kristallinen Rückstand, der nach Kristallisation aus Aether / Hexan ergab Fp. 78-79 ° C erhalten (Lit. <sup>32</sup> mp 78 bis 78,5 ° C)

### (S) - (+)-Amphetamin-Hydrochlorid (**5** · HCl)

N-Phthaloylamphetamine (**4**) (0,94 g, 3,55 mmol) in *n*-Butanol (50 ml) und 80% ige wässrige Hydrazin (1 ml) wurden unter Rückfluß für 2 h erhitzt. Das Gemisch wurde bei RT für 18 h stengelassen und dann der Niederschlag abfiltriert und mit *n*-Butanol (10 ml). Nach Zugabe von 6 N Salzsäure (2,5 ml) wurde das Filtrat auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt, der Niederschlag

abfiltriert und das Filtrat erneut eingeeengt. Es ergab einen Feststoff, der aus Ethanol / Diethylether umkristallisiert wurde, um 0,31 g (61%) reines (S) - (+)-Amphetamin-Hydrochlorid ( **5** · HCl), Fp. 156,5-158,5 ° C (Lit. <sup>30</sup> mp 156 ° C)

## REFERENZEN

1. Rao AVR, Rao SP, Bhanu MN, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, **859** (1992)
2. Horak V., Moezie F., Klein RFX, Giordano C., **Synthesis** **839** (1984)
3. Giordano C., Cavicchio S., Levi S., Villa M., **Tetrahedron Lett.** **5561** (1988)
4. Giordano C., Cavicchioli S., Levi S., Villa M., **J. Org. Chem.** **56**, **6114** (1991)
5. Lipshutz BH, Miller TA, **Tetrahedron Lett.** **5253** (1990)
6. Werner W., D. Tresselt, W. Ihn, Ziebeli G., **Journal f. Prakt. Chemie** **329**, **1031** (1987)
7. Drewes SE, Emslie ND, Feld JS, Khan AA, Ramesar N., **Tetrahedron: Asymmetrie**, **3**, **255** (1992)
8. Knabe J., Franz N., **Arch. Pharm. (Weinheim)**, **309**, **173** (1976)
9. Weignes K., Kiotz KP, H. Droste **Chem. Ber.** **113**, **710** (1980)
10. Weignes K., G. Brune, H. Droste, **Ann.**, **212** (1980)
11. Enders D., P. Gerdes, H. Kipphardt, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** **29**, **179** (1990)
12. Desimoni G., Quadrelli P., Righetti PP, **Tetrahedron** **46**, **2927** (1990)
13. Meyers AJ, Oppenlander T., **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, **920** (1986)
14. Meyers AJ, Fuentes LM, **J. Am. Chem. Soc.** **105**, **117** (1983)
15. Meyers AJ, Lefker B., **Tetrahedron** **43**, **5663** (1987)
16. Lutomski KA, AJ Meyers, in " **Asymmetric Synthesis** ", 1984, vol. 3, p. 213, Academic Press, NY.
17. Balavoine G., Clinet JC, Lellouche I., **Tetrahedron Lett.** **5141** (1989)
18. Jansen JFG r Feringa BL, **J. Org. Chem.** **55**, **4168** (1990)
19. Bertz SH, Dabbagh G., Sundararajan G., **J. Org. Chem.**, **51**, **4953** (1986)
20. Evers R., M. Michalik, **F. Journal Prakt. Chemie**, **333**, **699** (1991)
21. Pedrazzoli A., ITricerri S., **Helv.. Chim. Acta**, **39**, **965** (1956)
22. Nordin IC, Thomas JA, **Tetrahedron Lett.** **5723** (1984)
23. Zaitsev VP, Purygin PP, Sharipova S., **Khim. Geterotsikl. Soedin.** **10**, **1394** (1990)
24. Boerner A., Krbuse H.-W., **Tetrahedron Lett.** **929** (1989)
25. Boerner A., Krause H.-W., **F. Journal Prakt. Chemie** **332**, **307** (1990)
26. Boerner A., Krause H.-W., **Pharmazie** **45**, **531** (1990)
27. Boerner A., G. Voss, **Synthesis** **573** (1990)
28. Seela F., F. Cramer, **Bioorg. Chem.** **5**, **25** (1976)
29. Bohlmann F., J. Staffeldt, Skuballa W., **Chem. Ber.** **109**, **1586** (1976)
30. W. Leithe, **Chem. Ber.**, **65**, **660** (1932)
31. Kato T., Zemlicka J., **J. Org. Chem.**, **45**, **4006** (1980)
32. La Manna A., Ghislandi V., **Il Farmaco, Ed. Sci**, **19**, **480** (1964)